

내이수종의 진단적 목적으로서 탈수검사의 임상적 의의

가천의과대학 의학과대학원 김병원 이비인후과학교실

김미주, 한규철

Diagnostic Dehydration Testings for Endolymphatic Hydrops

Mi Joo Kim, MD, Gyu Cheol Han, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Gachon University of Medicine and Science,
Graduate School of Medicine, Incheon, Korea

서 론

메니에르병은 변동성의 난청, 현훈, 이명 혹은 이충만감 등 4주증을 특징으로 하는 내이 질환으로 국내 유병률은 알려져 있지 않지만 미국의 경우 인구 10만 명당 약 3.5-5.13 명까지로 알려져 있다.¹ 내이수종(endolymphatic hydrops)은 매독, 두부외상, 이경화증(otosclerosis), 내이감염 등의 다양한 내이질환에서 관찰되며 이는 메니에르병의 4주증을 모두 유발시키므로 내이수종이 메니에르병의 병인으로 폭넓게 인식되고 있다.² 하지만 내이수종이 메니에르병의 유일한 병인가에 대해서는 직접적인 증거가 없거나 연구방법론적인 측면에서 아직 명확하지 않다. 즉, 타당한 임상연구가 어렵거나, 적절한 동물모델이 없거나, 뚜렷한 치료법이 제시되지 못했다는 점에서 연구의 한계가 있다.³ 그럼에도 불구하고 내이수종에 대한 증거는 조직학적으로 라이즈너 막의 팽윤이 있다는 사실뿐만 아니라⁴ gadolinium을 중이강에 주입 후 촬영한 자기공명영상에서 관찰이 가능

하다.⁵ 내이수종을 객관적이고 정량적으로 증명하려는 노력은 메니에르 증상을 보이는 유사질환의 감별이나 양측성 혹은 병측을 분명히 하고 현존하는 가장 적절한 치료전략을 수립하는데 필수불가결한 요소이다.⁶ 임상에서 진단검사법의 예민도, 특이도는 일반적으로 80% 수준을 유지할 수 있어야 하는데 메니에르병 혹은 내이수종에서 탈수검사(dehydration test)는 단일 검사법으로 이 수준에 못 미쳐 표준화된 진단법으로 인정을 받지 못하고 있는 실정이다.

저자들은 메니에르병 혹은 내이수종과 관련된 생체에 적용 가능한 탈수검사법들을 소개하고 그 원리와 적용 및 한계를 기술함으로써 검사의 이해도를 높이고자 한다.

본 론

탈수검사는 1966년 Klockhoff와 Lindblom⁷에 의해 소개된 글리세롤(glycerol) 탈수검사에서 기원한다. 글리세롤은 일종의 삼투성 이노제로써 무색, 무취, 점액성 물질로 단맛과 낮은 생체 독성을 특징으로 한다. 임상에서는 피부보호제, 윤활제, 시럽재료 등으로 사용되지만 사구체 근위세뇨관에서 수분과 나트륨의 재흡수과정을 방해하는 특징으로 인해 이노제 효과를 보인다. 특히 저분자량으로 인해 사구체에서 잘 여과되고 세뇨관에서 재흡수가 되지 않으며 약리학적으로 불활성이라는 특징으로 인해 탈수검사에서 흔히 사용되며 탈수검사를 위해서는 혈장과 세뇨관 내의 삼투압을 증가시키기 위해 충분한 양을 투여해야 한다.

삼투성 이노제로는 글리세롤 외에 만니톨(mannitol), 요소(urea), 소르비톨(sorbitol) 등이 있고 뇌척수압과 안압을 낮

• Received May 16, 2011
Accepted May 21, 2011

• Corresponding Author: Gyu Cheol Han, MD, PhD
Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery,
Gachon University Gil Hospital, 1198 Guwol-dong, Namdong-gu,
Incheon 405-760, Korea
Tel: +82-32-460-3324 Fax: +82-32-467-9044
E-mail: hangckr@gmail.com

• Copyright© 2011 by The Korean Balance Society.
All rights reserved.

추는 효과가 알려져 있다.⁸⁻¹⁰ 비록 와우 혹은 전정기관에서의 압력의 직접적이고 명확한 내림프압의 변화를 유도하는 지에 대한 객관적 증거는 제시되지 못했지만 각종 전기생리학적 검사를 통한 간접적인 증거와 지엽적인 혈류증가 효과에 근거하여 현재까지 탈수검사 혹은 내이수종의 치료제로 사용된다. 즉, 글리세롤 같은 삼투성 이노제는 혈관-내이 장벽(blood labyrinthine barrier) 사이에 삼투압 차에 의한 내림프 수종의 완화, 내이 전해질 조성의 변화,^{7,11} 말초 혈관의 확장¹² 등을 일으킨다고 추측하고 있다.

글리세롤, 만니톨, 요소의 탈수검사 효과를 비교한 연구에서 모든 삼투성 이노제는 유의한 뇌척수압과 내이감압효과를 보이지만 글리세롤과 요소는 뇌척수압의 회복이 느린 반면 만니톨은 느린 내이감압속도와 뇌척수압 회복 속도가 보고돼 내이의 탈수검사를 위해서는 글리세롤이나 요소가 좀더 적당한 약물로 생각된다.^{13,14}

삼투성 이노제 사용에 따른 부작용으로 저나트륨혈증으로 인한 두통, 오심, 구토를 유발할 수 있고 심한 두개내 질환자, 과다 출혈자나 수술 직후 환자, 고도의 당뇨병 환자, 신부전환자, 고도의 혈압변동성 환자, 녹내장, 간기능 손상자는 금기 시 된다.

글리세롤 투여에 따른 안압의 최대 감소시점은 50% 농도로 1.2-2.4 mL/kg 용량을 경구투여 했을 때 20-30분 후라는 점과 내이기관에 미치는 감압효과는 뇌척수액보다 느리게 반응한다는 실험결과에 근거하여 내이기관의 탈수검사는 이노제 투여 후 1시간부터 이노효과가 사라지는 3시간 이내에 시행한다.¹⁵

검사 시기는 어지럼 발작이 있을 때뿐만 아니라 저하된 청력을 보이면서도 어지럼이 없는 평상시에도 반응이 있으므로 응급으로 검사를 시행할 필요는 없다. 이러한 검사의 한계점들로서는, 감각신경성 난청을 유발시키는 다른 질환을 동시에 갖고 있거나 초기 혹은 메니에르병 병기(stage) 4에 해당하는 고도 난청형 메니에르병에서 청력의 변동성을 찾기 어려울 수 있어 예민도와 특이도를 낮추는 요인으로 작용할 수도 있다. 따라서 메니에르병 병기 1-3에 해당하는 환자로서 “가능성 있는(possible)” 이상의 메니에르병 의증 환자 라면 검사의 대상이 될 수 있다.

구토를 방지하기 위해 검사 2-12시간 전에 금식하고 약 85 g, 95% 글리세롤을 동량의 물이나 주스에 섞어서 경구투여하는 방법이 일반적이다. 하지만 대상환자의 위장관 흡수율 차이와 1/3이상에서 발생하는 오심을 감안하여 최근에는 정맥주사로 대체되어 사용하기도 한다. 실제로 50% 글

리세롤 50 g을 경구투여하는 방법과 10% 글리세롤 500 mL와 5% fructose 혼합액을 정주하는 방법을 비교할 때 정주방법이 부작용 없이 경구투여와 유사한 양성반응률을 보였다.¹⁵

순음청력검사상 양성소견은 250-2,000 Hz 사이 두 개 이상 주파수에서 10 dB 이상, 혹은 단일 주파수에서 50 dB 이상 청력호전이 있거나 어음판별치가 12% 이상 증진된 경우로 한다. 순음청력검사^{16,17}와 같은 비특이적 혹은 주관적 검사 외에 전기와우도(electrocochleography, ECoG),¹⁸⁻²⁴ 이음향반사(otoacoustic emissions, OAEs),²⁵ 청성뇌간반응(auditory brainstem response, ABR)²⁶ 등과 같은 객관적 청력측정을 통해 탈수검사를 수행하기도 한다. 하지만 삼투성 이노제를 사용한 탈수검사 프로토콜은 연구자마다 차이가 있어 단순한 진단 예민도나 특이도를 비교하기에는 무리가 있다.

확실한 메니에르병 환자를 대상으로 ECoG와 순음청력검사를 비교할 때 동일한 환자에서 모두 양성이 나온 비율과 하나라도 양성이 나온 확률은 각각 29%와 84%였다.²⁷ ECoG 탈수검사는 동측의 가중전압(summating potential, SP), 청신경 활동전압(auditory nerve compound action potential, AP) 혹은 SP/AP 비율 혹은 반대편 귀와 투약 전·후로 비교하는 방법을 사용할 수 있다. 일반적으로 SP는 탈수검사 후 감소하는 경향을 보인다. 특히 tone burst (1 or 2 kHz)를 사용한 ECoG 탈수검사의 59%에서 SP의 감소를 보였다. OAEs를 사용한 탈수검사는 변조 이음향방사(distortion product otoacoustic emission, DPOAE)를 이용할 수 있다. 단지 DPOAE의 특성상 250-4,000 Hz에서 40 dB 이상의 감각신경성난청이 있는 환자만 시행할 수 있는 단점이 있다. ABRs을 이용한 탈수검사는 기저막 진행파속(basilar membrane travelling wave velocity, TWV)을 측정한다. 이론적으로 내이수종은 기저막의 강성도(stiffness)를 증가시켜 진행파속을 증가시킨다. 따라서 탈수검사에서 진행파속은 감소하게 될 것이라는 이론에 근거한 검사법이다. 단 저음역대에서 특징적인 감각신경성 난청을 보이는 내이수종의 특성상 주파수 특이적이지 못한 단점이 있고 연구가 진행되고 있는 검사법이다.^{25,28}

삼투성 이노제 이외에 이노작용을 보이는 대표적 약제는 thiazide계, 고리 이노제(loop diuretics), 포타슘 보존 이노제(potassium sparing diuretics) 등이 있다.^{28,29} Thiazide계 이노제는 내이수종 및 고혈압 치료제로 광범위하게 사용하는 hydrochlorothiazide가 포함되며 치료목적으로 50 m을 하루에 두번 경구로 약 3개월 이상 투여한다. 글리세롤 검사가

단시간에 이루어져 위음성인 경우에 대비하여 외래에서 일정기간 본 약제를 진단목적으로 투여하여 지속적인 탈수와 청을 유도한 후에 청력변화를 관찰할 수도 있다.

고리 이뇨제로 대표적인 약물은 furosemide로써 콩팥세관고리(loop of Henle)에 작용하는 강력한 이뇨제로 알려져 있다. 빠르고 지속적인 이뇨작용으로 탈수검사에 이용될 수 있으며 몸무게와 관계없이 20 mg 정맥 주사 형태로 주입이 간편한 면도 있다. 전해질 배설을 촉진하는 이유로 저나트륨혈증과 함께 저칼륨혈증을 유발시킬 수 있다.²⁹

Futaki 등²⁹ 온도안진 검사와 순음청력검사를 이용한 furosemide와 글리세롤검사를 비교한 연구에서 furosemide 검사 양성률은 칼로리검사서 73%, 순음청력검사서 34%로, 글리세롤검사 양성률은 칼로리검사와 순음청력검사서 각각 45%로 보고하여 furosemide는 청력검사보다는 전정기능의 변화를 더 크게 유도하고 반면 글리세롤은 청력이나 전정기능에 공히 영향을 미치는 것으로 해석할 수 있다. 이에 따른 본 연구자의 연구 결과를 보면 확실한 메니에르병 환자의 furosemide 검사 예민도는 46.7%, 글리세롤검사의 예민도는 51.8%였다.

Angelborg와 Agerup⁸은 글리세롤을 정맥 주사한 후 메니에르 환자의 청력 호전에 대한 기전을 시간에 따른 삼투압 효과와 대사 효과로 나누어 설명함으로써 보다 구체적인 접근을 시도하였다. 글리세롤과 같은 삼투성 이뇨제인 만니톨의 비교 실험⁷에서 글리세롤과 달리 만니톨에서는 와우압 감소가 나타나지 않음을 보고하면서 분자량과 투과성의 차이를 그에 대한 이유로 제시하기도 하였다. Ballad와 Clemis³⁰는 메니에르병 환자를 대상으로 글리세롤 투여 후 순음청력검사와, 정현파 회전검사를 시행한 연구에서 순음청력검사는 청각학적 검사 도구로 적합하나 정현파회전검사는 이득(gain)의 변화는 보이나 위상(phase)의 변화가 없어 단기간의 전정기능 평가 방법으로써 적합성이 떨어짐을 보고하였다. Furosemide는 강력하고 빠른 나트륨뇨 배설성(natriuretic) 탈수를 유발시켜 내이의 탈수와 내림프 수종의 경감을 일으키는 전정 반응형(vestibular reactive type) 약물로 분류되고 민감도가 높은 온도안진검사나 정현파회전검사 등에 이용되며 청각을 지표로 하는 감별진단 검사가 적합하지 않는 경우에 유용하다.²⁹ 즉, furosemide 검사에서 정현파회전검사는 어지럼 발작이 심한 경우에는 환자에게 시간 별로 반복하여 시행하기가 힘들고, 특히 메니에르병 환자는 와우 증상이 먼저 발생하고 전정증상으로 이어지는 임상경과를 밝기 때문에 초기 와우 증상의 시기에는 정현파회전검

사에서 전정안반사 이득은 정상일 수 있어 furosemide 검사가 글리세롤검사보다 진단예민도가 낮을 수 있다. 따라서 furosemide 검사는 전정 증상을 심하게 호소할 때 정현파회전검사나 온도안진검사 등에서 이득이 확인되면 furosemide 검사를 시행하는 진단 전략이 필요하다. 반면 질병의 경과 중 청력이 저하되어 고정되고 어지럼만 재발하는 경우는 글리세롤 검사의 효용성이 떨어진다. 이와 같은 전정 내이 수종(vestibularhydrops)의 상태 환자는 furosemide 검사가 더 적합한 검사일 수 있다.

Furosemide 투여로 인한 저칼륨혈증을 피하기 위해 spironolactone, amiloride, triamterene 같은 포타슘 보존 이뇨제를 탈수검사에 이용하기도 하지만 이뇨작용시간이 짧아 탈수효과 판별에 문제가 있어 일반적으로 이용하지 않는다.

탈수효과판정을 위해 전정기능검사 중에서 전정유발근전위검사(vestibular evoked myogenic potential, VEMP),³¹ 정현파회전의자검사,^{32,33} 양온교대 온도안진검사^{34,35} 등을 사용할 수 있다. 이중 양온교대온도안진검사가 가장 흔히 사용되는 방법으로 반고리관마비(canal paresis, CP%) 혹은 안진방향우위성(directional preponderance, DP%)을 기준으로 할 때 70.4%의 예민도가 보고되었다. 양온교대온도안진검사는 병측을 구별할 수 있는 유용한 검사법임을 감안한다면 그 유용성이 인정되기는 하지만 CP나 DP값은 내이수종상태에서도 정상인 경우가 있어 위음성의 가능성이 높다는 점과 검사법 자체가 생리적이지 못함에도 두 번 이상 검사를 함으로써 피검자가 고통스럽다는 단점이 있다. VEMP는 구형낭(sacculle) 기원의 하전정신경을 통한 전정척수반사로를 검사하는 방법으로 내이수종 시에 “saccular hydrops”가 유발된다는 사실에 근거한 검사법이다. 글리세롤검사와 동일하게 탈수검사 후 VEMP를 시행했을 때(glycerol VEMP, gVEMP) 53%의 예민도를 보였다.³⁶ 정현파회전의자검사를 이용한 탈수검사(furosemide VOR test, fVOR)는 furosemide 투여 전·후로 0.1 Hz에서 전정안반사 이득(vestibule ocular reflex gain, VOR-DP%)을 비교하는 방법으로 예민도는 51%였다. gVEMP나 fVOR 검사법들은 양온교대온도안진검사에 비해 반복검사가 용이한 장점이 있지만 아직 타당한 연구결과보고가 적은 이유로 정확한 예민도와 특이도를 논하기 어렵다.

내이수종은 내이 항상성유지와 밀접한 관련이 있으며 여기에는 포타슘과 나트륨과 같은 중요 이온의 재활용 내지는 이동과 밀접한 연관이 있을 것으로 생각되지만 이온의 이동

이 항상 물의 이동을 동반하지 못한다는 점에서 앞으로 더 많은 연구가 진행되어야 할 것이다. 최근 아쿠아포린(aquaporin)과 같은 물이동 채널이 내이기관에서도 증명이 되었고 향후 진단과 치료에 새로운 지평을 열수 있는 근거가 되기를 바란다.³⁷

결 론

메니에르병의 진단과 예후 판정에 관련된 검사법³⁸으로서 뿐만 아니라 치료의 원리를 설명할 수 있는 근거로서의 탈수검사는 지속적으로 발전되어 왔으며 특히 내이수종과 관련된 객관적 검사법으로 진화하고 있다. 앞으로 내이수종의 영상학적 진단법과 함께 내이수종을 조절할 수 있는 적절한 약제의 출현은 역으로 탈수검사에 긍정적 영향을 미칠 것으로 생각된다.³⁹

REFERENCES

- Alexander TH, Harris JP. Current epidemiology of Meniere's syndrome. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:965-70.
- Kimura RS, Schuknecht HF. Membranous hydrops in the inner ear of the guinea pig after obliteration of the endolymphatic sac. *Pract Otorhinolaryngol* 1965;27:343-54.
- Gates GA. Meniere's disease review 2005. *J Am Acad Audiol* 2006;17:16-26.
- Schuknecht HF. The pathophysiology of Meniere's disease. In: Vosteen KH, Schuknecht HF, Pfaltz CR, editors. *Meniere's disease: pathogenesis, diagnosis and treatment*. Stuttgart: Thieme; 1981. p.10-5.
- Lee WS, Seo YJ. Recent research of radiologic diagnosis in Meniere's disease. *Res Vestib Sci* 2010;9:121-7.
- Morrison AW. Predictive tests for Meniere's disease. *Am J Otol* 1986;7:5-10.
- Klockhoff I, Lindblom U. Endolymphatic hydrops revealed by glycerol test. Preliminary report. *Acta Otolaryngol* 1966;61:459-62.
- Angelborg C, Agerup B. Glycerol effects on the perilymphatic and cerebro-spinal fluid pressure. *Acta Otolaryngol* 1975;79:81-7.
- Sakowitz OW, Stover JF, Sarrafzadeh AS, Unterberg AW, Kiening KL. Effects of mannitol bolus administration on intracranial pressure, cerebral extracellular metabolites, and tissue oxygenation in severely head-injured patients. *J Trauma* 2007;62:292-8.
- Farinelli AC, Mikelberg FS, Drance SM, Douglas GR, Schulzer M, Wijsman K. Effect of acute medical reduction of intraocular pressure on the visual field and optic disc in ocular hypertension. *Can J Ophthalmol* 1988;23:216-8.
- Kanoh N, Yagi N, Omura M, Makimoto K. Effects of glycerol on sodium and potassium concentrations in guinea pig perilymph. *Arch Otorhinolaryngol* 1981;230:177-80.
- Sloviter HA. Effects of the intravenous administration of glycerol solutions to animals and man. *J Clin Invest* 1958;37:619-26.
- Yoshida M, Lowry LD, Liu JJ. Effects of hyperosmotic solutions on endolymphatic pressure. *Am J Otolaryngol* 1985;6:297-301.
- Wang J. The urea test for diagnosis of Meniere's disease. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 1989;24:305-7.
- Aso S, Kimura H, Takeda S, Mizukoshi K, Watanabe Y. The intravenously administered glycerol test. *Acta Otolaryngol Suppl* 1993;504:51-4.
- Zhong N, Wang H. Audiologic measure in Meniere's disease. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 1997;32:73-6.
- Van de Water SM, Arenberg IK, Balkany TJ. Auditory dehydration testing: glycerol versus urea. *Am J Otol* 1986;7:200-3.
- Kitaoku Y, Nario K, Matsunaga T. Extratympanic electrocochleography during the glycerol dehydration test in control subjects with normal hearing. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1993;96:2032-8.
- Kitaoku Y. Extratympanic electrocochleography during glycerol dehydration test in unilateral Meniere's diseases. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1994;97:1281-90.
- Dauman R, Aran JM, Charlet de Sauvage R, Portmann M. Clinical significance of the summating potential in Meniere's disease. *Am J Otol* 1988;9:31-8.
- Gibson WP, Morrison AW. Electrocochleography and the glycerol dehydration test: a case study. *Br J Audiol* 1983;17:95-9.
- Gibbin KP, Mason SM, Singh CB. Glycerol dehydration tests in Meniere's disorder using extratympanic electrocochleography. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1981;6:395-400.
- Morrison AW, Moffat DA, O'Connor AE. Clinical usefulness of electrocochleography in Meniere's disease: an analysis of dehydrating agents. *Otolaryngol Clin North Am* 1980;13:703-21.
- Moffat DA, Gibson WP, Ramsden RT, Morrison AW, Booth JB. Transtympanic electrocochleography during glycerol dehydration. *Acta Otolaryngol* 1978;85:158-66.
- Levina Iu V. Evoked otoacoustic emission in conduction of dehydration tests in patients with Meniere's disease. *Vestn Otorinolaringol* 2004;(4):11-4.
- Thomton AR, Farrell G, Haacke NP. A non-invasive, objective test of endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol Suppl* 1991;479:35-43.
- Mori N, Asai A, Suizu Y, Ohta K, Matsunaga T. Comparison between electrocochleography and glycerol test in the diagnosis of Meniere's disease. *Scand Audiol* 1985;14:209-13.
- Thomton AR, Farrell G, Phillips AJ, Haacke NP, Rhys-Williams S. Verification of a new test of endolymphatic hydrops. *J Laryngol Otol* 1989;103:1136-9.
- Futaki T, Kitahara M, Morimoto M. A comparison of the furosemide and glycerol tests for Meniere's disease. With special reference to the bilateral lesion. *Acta Otolaryngol* 1977;83:272-8.
- Ballad WJ, Clemis JD. Monitoring of the glycerol test with

- sinusoidal harmonic acceleration in Meniere's disease patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;96:286-90.
31. **Shojaku H, Takemori S, Kobayashi K, Watanabe Y.** Clinical usefulness of glycerol vestibular-evoked myogenic potentials: preliminary report. *Acta Otolaryngol Suppl* 2001;545:65-8.
32. **Ito M.** Clinical studies on the furosemide VOR test. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1993;96:1112-24.
33. **Ito M, Watanabe Y, Shojaku H, Kobayashi H, Aso S, Mizukoshi K.** Furosemide VOR test for the detection of endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol Suppl* 1993;504: 55-7.
34. **Samoilova IG, Petrova GM.** The effect of Lasix on nystagmus in the caloric and optokinetic tests in Meniere's disease. *Vestn Otorinolaringol* 1998;(4):25-7.
35. **Zhou D, Xu W, He D.** Furosemide test for diagnosis of endolymphatic hydrops: a clinical exploration. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 1996;31:227-30.
36. **Ban JH, Lee JK, Jin SM, Lee KC.** Glycerol pure tone audiometry and glycerol vestibular evoked myogenic potential: representing specific status of endolymphatic hydrops in the inner ear. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264:1275-81.
37. **Takeda T, Taguchi D.** Aquaporins as potential drug targets for Meniere's disease and its related diseases. *Handb Exp Pharmacol* 2009;(190):171-84.
38. **Booth JB.** Meniere's disease: the selection and assessment of patients for surgery using electrocochleography. *Ann R Coll Surg Engl* 1980;62:415-25.
39. **Arts HA, Kileny PR, Telian SA.** Diagnostic testing for endolymphatic hydrops. *Otolaryngol Clin North Am* 1997; 30:987-1005.